

NEURORREGULADORES CEREBRALES DE LA AGRESIÓN

PSICOFARMACOLOGÍA DE LAS CONDUCTAS AGRESIVAS

José Martín Ramírez

NEUROREGULATORS OF AGGRESSION. PSYCHOPHARMACOLOGY TO TACKLE AGGRESSIVE BEHAVIOUR.

AGGRESSION IS A PARTICULARLY COMPLEX BEHAVIOURAL OUTPUT THAT DEPENDS ON A RICH VARIETY OF NEUROREGULATORS (AND THEIR RECEPTORS) ACTING IN SPECIFIC AREAS OF THE BRAIN, RELATED TO ALARM/DEFENSIVE AS WELL AS OFFENSIVE TACTICS. FIRST OF ALL, WE REVIEW DATA LINKING SEROTONIN FUNCTION WITH THE INHIBITION OF VIOLENT AND IMPULSIVE ACTS. WE ALSO DISCUSS DATA CONCERNING OTHER CENTRALLY ACTING MONOAMINES, PEPTIDES AND NEUROHORMONES, WHICH USUALLY ACTIVATE AGGRESSIVE BEHAVIOUR. HOW THESE NEUROCHEMICAL SYSTEMS WORK AND INTERACT DEPEND BOTH ON LONG-LASTING INDIVIDUAL PROFILES AND EXPERIENCE-DRIVEN INPUTS. TO CONCLUDE WE LOOK AT THE PROSPECTS OF A SELECTIVE PSYCHOPHARMACOLOGY FOR PATHOLOGICAL AGGRESSIVENESS, WHICH MAY BE ACHIEVED THROUGH RECENT ADVANCES MADE IN THE MOLECULAR DESCRIPTION OF CRUCIAL TARGETS WITHIN THE NEUROBIOLOGY OF AGGRESSION.

En el cerebro se han podido identificar diversos engranajes dedicados a modular el equilibrio entre activación e inhibición de la agresión mediante sustancias químicas, conocidas como neurorreguladores. Los planteamientos simplificadores iniciales pretendían relacionar cada conducta específica con la actividad de transmisores químicos particulares en regiones cerebrales concretas. Los diferentes tipos de agresión diferirían en su sustrato neuroquímico, al igual que lo hacen en el neuroanatómico. Se llegó incluso a conocer a la serotonina como la «neurohormona de la civilización», dado su eventual papel en la agresión y en la conducta sexual. Estudios más recientes sobre las bases neuroquímicas de las conductas agresivas rechazan estos planteamientos trivializadores. Hoy en día se acepta lo que se conoce como teoría de modelos de neuromodulación múltiple, según la cual incluso las pautas comportamentales más sencillas están bajo un complejo control neurohormonal e influidas por más de una sustancia química en compleja interacción mutua. Por tanto, los diferentes neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas no actúan en soli-

«INCLUSO LAS PAUTAS COMPORTAMENTALES MÁS SENCILLAS ESTÁN BAJO UN COMPLEJO CONTROL NEUROHORMONAL E INFLUIDAS POR MÁS DE UNA SUSTANCIA QUÍMICA»

tario, sino que en cualquier conducta muestran una compleja interacción entre sí. Así, por ejemplo, un deficiente recambio de serotonina acarrearía alteraciones no sólo en el umbral de irritabilidad, sino en la regulación del metabolismo de la glucosa y en los ciclos de actividad/sueño a lo largo del día, entre otras funciones.

Dada esta interdependencia entre los distintos sistemas neuronales y humorales, el hecho de observar un cambio en un neurotransmisor determinado no significa necesariamente que sea el responsable directo de los cambios igualmente observados en un tipo de conducta. Más aún, en el caso de la agresión, la valoración comportamental se complica aún más, al no reflejar una inducción motivacional unitaria y clara, ya que los

actos agresivos pueden expresar pulsiones muy distintas entre sí (ira, ataque, defensa, predación...), desencadenándose ante incitaciones muy diferentes (impulsividad o premeditación) y por factores de lo más complejos, tanto de modo natural (por influjo genético o ambiental peculiares a cada sujeto) como artificial. De ahí que no sorprenda el que, a





pesar de que ciertos tipos de neurotransmisores pueden mostrar efectos diferenciales relativamente consistentes sobre tipos de comportamiento singulares, aún no se haya encontrado ninguna neuroamina o neuropeptido, ni un perfil o constelación de actividad neurotransmisora que sean específicamente «agresivos», ningún fármaco que sirva para controlar etiológicamente toda forma de agresividad.

Otra dificultad con la que aún nos encontramos es que, aunque somos testigos de un avance considerable en la comprensión de los mecanismos de acción de sustancias neuroreguladoras, todavía es pronto para aplicarlas terapéuticamente, pues se necesitan estudios pormenorizados sobre los efectos comportamentales de fármacos que aporten información crítica sobre las unidades funcionales mediadoras de la conducta agresiva.

■ SEROTONINA Y AGRESIÓN IMPULSIVA

Se considera la serotonina como un inhibidor de la mayoría de las formas de agresión: el aumento de la actividad serotoninérgica reduce la impulsividad, mientras que, por el contrario, la disminución de esta hormona aumenta la frecuencia e intensidad de las reacciones agresivas y antisociales, más las de tipo impulsivo (explosivo e incontrolable) que las premeditadas. En concreto, nuestro grupo ha investigado el efecto de algunos serotoninérgicos, tales como la bupropiona y la gessiprona, en el desarrollo y en la conducta maternal en hámsters, utilizando técnicas etológicas que permiten observar la acción de estas sustancias en situaciones lo más naturales posible.

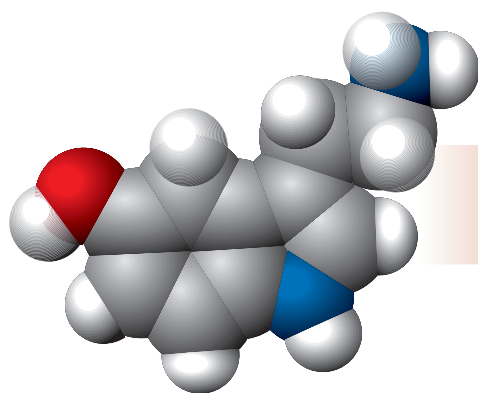
«LA SEROTONINA SE CONSIDERA COMO UN INHIBIDOR DE LA MAYORÍA DE FORMAS DE AGRESIÓN»

La serotonina fue identificada en el suero sanguíneo en los años cuarenta del siglo pasado y fue considerada como una sustancia vasoconstrictora, es decir, que aumentaba el tono de los vasos. Luego se observó que esa indolamina era idéntica a otra sustancia activa descubierta anteriormente en el aparato digestivo. Y posteriormente, en los sesenta, se descubrió su actividad cerebral, observándose que los niveles de serotonina y de sus productos de desecho eran menores en los cere-

bros de los suicidas que en los de otras personas que morían de cardiopatías; y que los sistemas serotoninérgicos de quienes han intentado suicidarse mostraban una mayor respuesta cuando dicho intento era reciente que cuando lo habían intentado bastante tiempo atrás. Basándose en este hecho, Kevin M. Malone propuso una teoría de «catarsis biológica»,

según la cual el acto de intentar suicidarse puede llevar a un individuo deprimido a sentirse mejor mediante un aumento de su actividad serotoninérgica; la baja concentración de serotonina puede estar asociada con un aumento del riesgo de suicidios, violencia interpersonal no provocada y temprano alcoholismo.

La primera evidencia clara en favor de esta hipótesis en humanos fue aportada por Marie Asberg en 1976, cuando descubrió que en el curso de la depresión había una disfunción de los sistemas serotoninérgicos: el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los depresivos suicidas y de quienes intentaron reiteradamente suicidarse y tenían carácter impulsivo (explosivo e incontrolable) y violento mostraba un nivel muy bajo de un producto de la degradación de la serotonina el 5HIAA (ácido 5-hidroxi-indol-acético). Numerosos estudios posteriores han confirmado estos hallazgos. Hay una correlación



**Depresión
Ansiedad
Violencia
Agresión
Adicción
Suicidio
Impulsividad
Compulsividad
Cooperatividad
Timidez
Dominación social**

Aspectos del comportamiento en que parece estar implicada la serotonina (5HT).



entre la alteración del funcionamiento de los sistemas serotoninérgicos y varias formas de agresividad, traducida en comportamiento impulsivo, conducta antisocial, búsqueda de sensaciones fuertes y paso al acto hostil. En pirómanos, incendiarios impulsivos, así como en población carcelaria que ha cometido actos violentos impulsivos en ausencia de premeditación, especialmente en reincidentes clasificados como personalidad «antisocial» hay un nivel muy bajo de 5HIAA en el líquido cefalorraquídeo, especialmente en la corteza y en el núcleo del rafe (una estructura muy implicada en la disfunción del sistema serotoninérgico).

También se ha observado en animales: si se les da a elegir entre una pequeña recompensa, inmediatamente accesible, y otra mayor pero obtenible sólo después de un cierto tiempo, los fármacos que aumentan la actividad serotoninérgica reducen la impulsividad y refuerzan la tolerancia a una situación de espera; por el contrario, los que producen una disminución serotoninérgica aumentan la frecuencia e intensidad de las reacciones agresivas. Esto sugiere que la ingestión de fármacos serotoninérgicos podría ayudar a calmar a quienes los tomen. Ahora bien, hay que ser prudente a la hora de administrarlos, pues, en cantidades excesivas, la serotonina podría causar otros desórdenes, tales como anorexia, esquizofrenia, insomnio o depresión.

Craig Ferris ha observado en especies de lo más variadas (ratas, hámsters y otros roedores llamados campañoles) que la serotonina interactúa con otro neurotransmisor, la vasopresina, en el control de la agresión. Sus observaciones muestran efectos opuestos entre sí: mientras que la serotonina inhibe la actividad de las neuronas vasopresinérgicas, disminuyendo así el nivel de agresividad, la vasopresina la aumenta. Algo similar parece ocurrir en la especie humana, tal como ha revelado Emil Coccaro en varones: la frecuencia de impulsos violentos con trastornos de personalidad e historial violento disminuía tras la administración de fluoxetina (el «fármaco milagroso» de los años noventa, conocido como Prozac); ésta en realidad actúa como inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Algo parecido ocurría administrando fenfluramina, que libera serotonina mediante la estimulación de las terminaciones nerviosas. Así pues, parece que los sujetos con tendencias más agresivas muestran un sistema serotoninérgico más débil y, por el contrario, un mayor nivel de vasopresina en el LCR. Como hipótesis, un antagonista de la vasopresina tendría efectos antiagresivos.

Así pues, el sistema serotoninérgico participa en la inhibición de la agresión impulsiva: a mayor nivel serotoninérgico, menor comportamiento impulsivo; si

Inhibidores de la agresión

Oxitocina
Serotonina
Fluoxetina (Incrementa los niveles de serotonina al impedir la recaptación)
Fenfluramina (Incrementa los niveles de serotonina y favorece que se elimine)
Haloperidol (Antagonista de la dopamina)
Naloxona y naltrexona (Antagonista de opiáceos)
GABA

Estimuladores de la agresión

Vasopresina
Dopamina
Noradrenalina
Acetilcolina
Carbacol (Estimulante del sistema parasimpático)
Opiáceos
Picrotoxina (Antagonista del GABA)
Testosterona

Sustancias moduladoras de la agresividad.

fallara, por tanto, se produciría una impulsividad motora, caracterizada por una respuesta rápida e imprecisa. Y, al menos como conjetura, sería de esperar que, si la serotonina sirve para inhibir, hubiese otros neurotransmisores (¿dopamina, noradrenalina, opiáceos?) que desencadenarían dicha impulsividad.

Un hallazgo de genética clínica, sin embargo, parece complicar esta conclusión. En 1993 Han Brunner observó una proclividad a la violencia impulsiva en los varones de una familia holandesa con una mutación que daba inactividad de la enzima MAO-A. En medios de comunicación no especializados se presentó esta asociación como la revelación de la existencia de un «gen para la agresión». Sin embargo, en la discusión de este hecho, apenas se comentaba que la MAO-A es una enzima que, entre otras funciones, desintegra la serotonina, lo cual llevaba a deducir que los afectados de la mencionada familia en principio tenían un nivel de serotonina excesivamente alto. No era así, sin embargo: mecanismos neurales compensatorios ante la ausencia radical de MAO-A durante toda la vida llevaban a un recambio serotoninérgico claramente deficitario. Hay que puntualizar, además, que las deficiencias de MAO-A en poblaciones normativas ocurren únicamente en menos de 1/300 de los hombres. En cualquier caso, las anomalías serotoninérgicas por sí solas no son un marcador suficientemente discriminativo para el disparo violento.

■ LOS SISTEMAS (ACTIVADORES) MONOAMINÉRGICOS

Aunque aún no se conoce el posible papel concreto de las catecolaminas (uno de sus principales problemas radica en que la propia conducta agresiva influye sobre la dinámica de los sistemas catecolaminérgicos), sigue viva la idea de que dopamina y noradrenalina participan como activadores en diversas formas de agresión.



El comportamiento resulta de la interacción de múltiples factores.

El sistema dopaminérgico, en concreto, actúa mediando en los efectos reforzantes –la agresión es uno de éstos– y psicomotores de los sistemas opioides; de ahí el potente efecto antiagresivo tanto de antagonistas dopaminérgicos, como el haloperidol, o de antagonistas opiáceos, como la naloxona y la naltresona. Varios estudios preclínicos han relacionado la agresividad con el sistema noradrenérgico. Así la estimulación amigdalina en el gato desencadena una reacción agresiva, asociada a una caída en los niveles de noradrenalina. En humanos, también se ha observado aumento del nivel de 3-hidroxi-4-metoxifenilglicol (MHPG), un metabolito de la noradrenalina, en la orina de suicidas y de soldados con acentuado comportamiento agresivo, mientras que, por el contrario, la administración de antagonistas β -adrenérgicos, como el propranolol, reducen la conducta agresiva episódica.

■ OTROS PROTAGONISTAS EN LA MODULACIÓN AGRESIVA

Tampoco puede excluirse la eventual implicación de otros sistemas de neurotransmisores clásicos en la agresión, si bien los datos disponibles se reducen a experimentación animal. Sólo digamos que: *a)* el sistema colinérgico parece aumentar la agresividad: agentes parasimpaticomiméticos, como el carbacol, inducen

conducta agresiva en gatos y ratas; mientras que *b)* los sistemas GABAérgicos centrales influyen en la inhibición de varios modelos de agresión: la concentración del ácido gamma-amino-butírico o de sus agonistas benzodiazepínicos en el bulbo de la rata inhiben ciertas conductas agresivas, mientras que la inyección de su antagonista, picrotoxina, muestra el efecto contrario; *c)* también se han observado alteraciones de la conducta agresiva relacionadas con los opioides endógenos: la presencia de endorfinas en ratones derrotados produce una analgesia duradera, que a su vez se ve antagonizada por la naloxona. Y no faltan incluso datos para postular la participación del sistema glutamatérgico y de otros sistemas de neuroregulación.

En resumen, aunque los avances en la comprensión de los mecanismos de acción de ciertos tipos de neurotransmisores –que muestran efectos diferenciales relativamente consistentes sobre diferentes tipos de conductas agonísticas–, y en la búsqueda de conexiones entre *loci* genéticos, actividad neurotransmisora, agresión e impulsividad muestran un futuro optimista, todavía es pronto para aplicar estos progresos al control comportamental. No obstante lo dicho, confiamos que el enfoque neuroquímico permita profundizar en los mecanismos nerviosos que participan en el control de los distintos tipos de conducta agresiva y en el tratamiento de sus posibles alteraciones patológicas, pues no en vano se



piensa que la mayoría de los efectos terapéuticos de los fármacos se llevan a cabo mediante la interacción que establecen con los mecanismos de neurotransmisión.

■ EL FUTURO: ¿PSICOFARMACOLOGÍA SELECTIVA DE LAS PATOLOGÍAS AGRESIVAS?

Una de las principales tareas de la psicofarmacología consistirá en comprender los procesos que permiten que esas complejas interacciones moleculares se traduzcan en conductas. También es de particular interés el estudio de los factores que pueden influir en tales efectos: por ejemplo, la edad, la previa exposición a un fármaco, la genética, la nutrición y cualquier otra influencia ambiental, así como la dosis empleada, pues no siempre el efecto de un fármaco es lineal a la cantidad empleada (por ejemplo, mientras dosis moderadas de dopamina aumentarían la agresividad, dosis muy elevadas podrían calmarla); incluso, a veces, puede llegar a alterar la coordinación del rendimiento motor.

Un enfoque que se ha demostrado útil en la evaluación de la acción psicotrópica de los fármacos es la utilización del paradigma «residente-intruso». Los mismos fármacos tendrán efectos distintos según se apliquen al intruso o al residente. Así, por ejemplo, mientras que la agresividad del residente se ve disminuida tras administración tanto de ansiolíticos (clorodacepóxido), como de antipsicóticos (haloperidol) y antidepresivos (imipramina), por el contrario, caso de ser administrados al intruso, aumenta en el primer caso, pero no varía en los otros dos.

Centrándonos en la clínica humana, la mayoría de los psicofármacos muestran efectos similares ante dos síntomas emocionales, en apariencia muy diferentes entre sí, como pueden ser la lucha (ataque agresivo) y el miedo (ansiedad): unos inhiben ambas (beta-bloqueantes, tranquilizantes, antidepresivos sedantes, hipnóticos, analgésicos, anticonvulsivos...); otros las activan y las provocan (simpaticomiméticos, antidepresivos activadores, psicoestimulantes...). Algo similar puede observarse en muchas reacciones psicológicas: mientras que algunos factores psicosociales aumentan ambos fenómenos (aislamiento, frustración, sentirse sin ayuda, amenaza, dolor...), otros las disminuyen (cariño, amor, fe en algo, sentirse acompañado...). Una posible explicación sería que ambos –miedo y lucha–

son respuestas que se encuentran dentro de un mismo proceso continuo; de hecho no es difícil que, ante una situación de peligro, pongamos por caso, se pase de una a otra de modo reversible.

Mas, sea o no válida esta explicación, lo que nos interesa formular aquí es una a modo de regla que puede ser de utilidad al clínico: si un fármaco tiene efectos antiagresivos, se puede confiadamente esperar que también sea ansiolítico, y viceversa: los fármacos ansiolíticos también muestran efectos antiagresivos. Todo esto sea dicho con las salvedades que nos permite una generalización y con las obvias excepciones que, aunque existen, pensamos confirman la regla; por ejemplo la utilización de dosis mucho más elevadas que las normalmente usadas en terapéutica pueden desencadenar efectos opuestos; o la presencia de una lesión nerviosa puede producir respuestas sensitivas extrañas y, en consecuencia, reacciones inesperadas.

Además de profundizar en la acción comportamental de los fármacos actualmente disponibles, merece la pena investigar en nuevos compuestos que parecen mostrar efectos antiagresivos relativamente específicos.

En resumen, si los años setenta del pasado siglo fueron testigos de un renacer del «dinamismo neuroquímico» formulado palmarmente (por ejemplo la dopamina como activador y la serotonina como inhibidor de la agresión), durante el pasado decenio hemos

asistido a la aparición de otros múltiples protagonistas dentro del perfil neuroquímico de la agresión. La estrategia para investigarlos, sin embargo, sigue siendo básicamente la misma: se intenta relacionar comportamientos agonísticos específicos –y sus alteraciones– con la activación de engranajes neurales particulares. Este enfoque no puede olvidar la relevancia de la experiencia sobre los mecanismos de la neuroregulación química. ⊕

BIBLIOGRAFÍA

- BAUMGARTEN, H. G. y M. GOTHERT (eds.), 1997. *Serotonergic Neurons and 5-HT receptors in the CNS*. Springer. Berlín.
 MATTSON, M. E. (ed.), 2003. *Neuroscience and Psychiatry*. Humana Press. Totowa.
 NELSON, R., 1995. *An Introduction to Behavioral Endocrinology*. Sinauer. Sunderland.
 RALEY, J. J. (ed.), 1995. *Neuropsychiatry of Behaviour Disorders*. Blackwell. Cambridge.

José Martín Ramírez. Grupo Complutense de Investigación sobre Neuropsicopedagogía de la Agresión, Departamento de Psicobiología e Instituto de Estudios Biofuncionales, Universidad Complutense de Madrid.

«CONFIAMOS QUE EL ENFOQUE NEUROQUÍMICO PERMITA PROFUNDIZAR EN LOS MECANISMOS NERVIOSOS QUE PARTICIPAN EN EL CONTROL DE LOS DISTINTOS TIPOS DE CONDUCTA AGRESIVA»